

D-二聚体和 CA125 联合检测在卵巢肿瘤诊断中的应用

刘光泉¹, 吴佳聪², 徐娟¹, 许鹏飞³, 贾雪梅^{1*}

(¹南京医科大学附属妇产医院妇产科, 江苏 南京 210004; ²南通市妇幼保健院妇保科, 江苏 南通 226081; ³南京医科大学附属妇产医院医学研究中心, 江苏 南京 210004)

[摘要] **目的:** 研究联合检测 D-二聚体和 CA125 在卵巢恶性肿瘤早期诊断中的应用价值及 D-二聚体在卵巢恶性肿瘤中的分布特点。**方法:** 选择 109 例卵巢肿瘤患者, 经病理确认, 分为卵巢良性肿瘤组(59 例)和卵巢恶性肿瘤组(50 例), 同时选择同期健康体检者 30 例。测定各组患者血清中 CA125 水平和血浆中 D-二聚体水平。比较 CA125 和 D-二聚体在各组织之间的表达差异。**结果:** D-二聚体和 CA125 联合检测在卵巢恶性肿瘤早期诊断中的检出率更高; D-二聚体在卵巢恶性肿瘤晚期患者中的水平明显高于早期患者; 在浆液性卵巢恶性肿瘤中 D-二聚体的水平明显高于非浆液性卵巢恶性肿瘤的患者。**结论:** 联合检测 D-二聚体和 CA125 在卵巢恶性肿瘤中的应用价值更大, 尤其是晚期卵巢恶性肿瘤。

[关键词] 联合检测; 血浆 D-二聚体; 血清 CA125; 卵巢恶性肿瘤

[中图分类号] R737.31

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)01-0073-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20170115

The diagnostic value of combined use of D-dimer and CA125 in ovarian cancer

Liu Guangquan¹, Wu Jiacong², Xu Juan¹, Xu Pengfei³, Jia Xuemei^{1*}

(¹Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210004; ²Department of Woman Health Care, Nantong Maternity and Child Health Care Hospital, Nantong 226081; ³Medical Institute, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the diagnostic value of combined use of serum CA125 and plasma D-dimer in ovarian cancer. **Methods:** Totally 109 patients with ovarian tumor were randomly selected. According to the result of pathology examination, patients were divided into two groups, benign ovarian tumor group (59 cases) and malignant ovarian tumor group (50 cases). Thirty healthy subjects were also selected as control group during the same period. The level of serum CA125 and plasma D-dimer was measured. **Results:** Combined use of serum CA125 and plasma D-dimer can improve the diagnostic accuracy of ovarian malignant tumors. The level of plasma D-dimer in advanced malignant ovarian tumor patients was significantly higher than that of patients with early malignant ovarian tumor. The level of plasma D-dimer in serous ovarian cancer was also significantly higher than that of patients with not serous ovarian cancer. The diagnostic accuracy of combined use of serum CA125 and plasma D-dimer in malignant ovarian tumor is higher, especially in serous ovarian tumors. **Conclusion:** D-dimer combined with CA125 can be used as a more effective marker of malignant ovarian tumors, especially advanced ovarian cancer.

[Key words] combined use; plasma D-dimer; serum CA125; ovarian malignant tumors

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(01):0073-0076]

卵巢恶性肿瘤是女性最常见的肿瘤之一, 其发病率在女性生殖系统肿瘤中排第 3 位, 但是其病死率却高居榜首^[1]。卵巢恶性肿瘤预后较差的原因有: 起病较隐匿、早期缺乏特异性症状等。所以寻找一

种或多种特异性的肿瘤标记物用于卵巢恶性肿瘤的早期诊断尤为重要。CA125 是卵巢上皮性肿瘤的相关抗原, 目前被广泛用于卵巢恶性肿瘤的诊断和病情监测。CA125 除在卵巢恶性肿瘤中升高外, 在某些良性疾病(如子宫肌瘤、盆腔炎等)及生理状态(妊娠)中也会升高^[2-3], 所以其假阳性率较高, 对卵巢恶性肿瘤诊断的特异性不高。因此,

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81572556); 江苏省普通高校专业学位研究生实践创新计划项(JX22013371)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xuemeijia1@sina.com

在临床工作中迫切需要寻找一种新的肿瘤标记物单独或者联合 CA125 应用于卵巢恶性肿瘤的早期诊断、病情监测及疗效的评估中。近年来随着研究的发展,越来越多的研究者发现血浆 D-二聚体的浓度与恶性肿瘤有密切关系,其可以作为一种肿瘤标志物应用于临床^[4-6]。但在以往研究 D-二聚体、CA125 联合检测在卵巢恶性肿瘤中的诊断价值时并未区分肿瘤的类型及 FIGO 分期,本研究探讨 D-二聚体及 D-二聚体、CA125 联合检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的应用价值并给出相关方面的受试者工作特征曲线,分析 D-二聚体在卵巢恶性肿瘤中的分布特点。

1 对象和方法

1.1 对象

2013 年 3 月—2015 年 3 月于南京医科大学附属妇产医院就诊且门诊拟“卵巢肿瘤”收住入院的 109 例患者。经病理(2 位病理科医师独立、双盲阅片后作出诊断)确认后分为卵巢良性肿瘤组 59 例(包括卵巢巧克力囊肿、卵巢浆液性囊腺瘤、黏液性囊腺瘤等),平均年龄 44.2 岁(21~65 岁);卵巢恶性肿瘤组 50 例,平均年龄 45.16 岁(22~70 岁)。健康体检者为同期于南京医科大学附属妇产医院妇保科体检的健康女性,平均年龄 41.46 岁(23~64 岁),排除恶性肿瘤及生殖系统疾病、血栓性疾病、凝血功能异常、内分泌系统疾病、肝肾功能异常等。3 组年龄差异无统计学意义。所有血液样品的采集均经患者同意。

1.2 方法

所有研究对象均于治疗(药物及手术治疗)前空腹取肘静脉血 5 mL,常规处理后冻于 -80℃ 备用。血清 CA125 利用瑞士罗氏诊断用品有限公司提供的糖类抗原 125 检测试剂盒(电化学发光法)检测,血浆 D-二聚体利用德国 SIEMENS 提供的 D-二聚体测定试剂盒(免疫比浊法)测定。所有实验步骤均严格按照说明书执行。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。三组及以上比较采用 Kruskal-Wallis 方法分析,两两比较采用 Mann-Whitney U 方法,利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)检测 CA125、D-二聚体和 CA125+D-二聚体联合在卵巢恶性肿瘤早期诊断中的应用价值, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义^[7]。

2 结果

2.1 血清 CA125 与血浆 D-二聚体

卵巢恶性肿瘤组患者血清 CA125 与 D-二聚体均明显高于卵巢良性肿瘤组和对照组,差异有统计学意义;卵巢良性肿瘤组与健康体检者之间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 CA125、D-二聚体在不同人群中的表达水平

	CA125(U/mL)	D-二聚体(mg/L)
正常对照组	22.173±17.300	0.218±0.086
卵巢良性肿瘤组	48.212±54.081	0.316±0.739
卵巢恶性肿瘤组	419.143±615.830 [#]	2.125±2.497 [#]

与正常对照组比较,[#] $P<0.01$;与卵巢良性肿瘤组比较,[#] $P<0.01$ 。

2.2 血浆 D-二聚体在卵巢恶性肿瘤中的分布

血浆 D-二聚体在年龄≥50 岁的卵巢恶性肿瘤患者中的浓度明显高于年龄<50 岁的患者,在卵巢恶性肿瘤 III~IV 期中的浓度明显高于卵巢恶性肿瘤 I~II 期,在浆液性卵巢恶性肿瘤中的浓度高于非浆液性卵巢恶性肿瘤,但是结果不具有统计学意义(表 2)。

表 2 D-二聚体在卵巢恶性肿瘤中的表达水平

因素	D-二聚体(mg/L)	P 值
年龄(岁)		0.038
<50	1.384±1.598	
≥50	3.238±3.165	
分期		0.002
I~II 期	1.399±2.318	
III~IV 期	3.214±2.716	
类型		0.135
浆液性卵巢恶性肿瘤	2.558±2.757	
非浆液性卵巢恶性肿瘤	1.136±0.986	

2.3 ROC 曲线

CA125+D-二聚体联合检测卵巢恶性肿瘤时 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.934。结果在 0.9~1.0 之间,表明 CA125 和 D-二聚体联合检测在卵巢恶性肿瘤的早期诊断中准确率较高,此方法明显优于 CA125 和 D-二聚体在诊断卵巢恶性肿瘤的单独应用,具体结果见图 1、表 3^[8]。综合考虑联合诊断的灵敏度及特异度,得出 CA125 及 D-二聚体诊断卵巢恶性肿瘤的截断值(cut-off)分别为 51.225 U/mL、0.385 mg/L。同时,CA125、D-二聚体联合检测在卵巢恶性肿瘤 I~II 期中的诊断价值低于单独检测,而在 III~

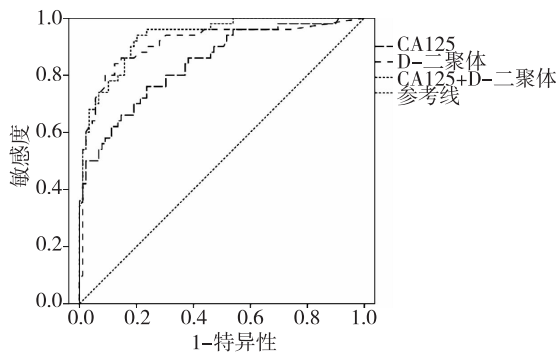


图 1 CA125、D-二聚体单独或联合检测卵巢恶性肿瘤的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of CA125, D-dimer and combined use of CA125 and D-dimer levels in subjects

表 3 CA125、D-二聚体单独或联合检测卵巢恶性肿瘤准确性
Table 3 The diagnostic accuracy of CA125, D-dimer and combined use of CA125 and D-dimer for detecting ovarian cancer

	AUC	95%CI	P 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CA125	0.843	0.775~0.912	<0.001	76.0	77.4
D-二聚体	0.910	0.853~0.967	<0.001	84.0	87.6
CA125+D-二聚体	0.934	0.894~0.974	<0.001	94.0	79.8

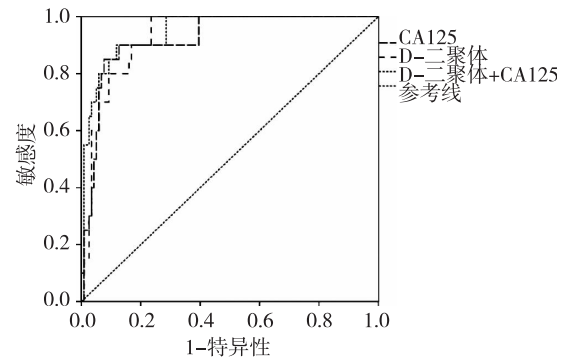


图 2 CA125、D-二聚体单独或联合检测卵巢恶性肿瘤 III~IV 期的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves of CA125, D-dimer and combined use of CA125 and D-dimer levels in malignant ovarian tumor patients in III~IV stages

IV 期中的诊断价值明显增加, 并超过 CA125 或 D-二聚体的单独检测(图 2、表 4)。

3 讨论

肿瘤诊断标记物的出现是现代医学的一项重要进展。在肿瘤的早期诊断、病情监测及疗效的评估中都有重要的价值。目前, 血清 CA125 检测被广泛的应用于卵巢恶性肿瘤的早期诊断及病情检测

表 4 CA125、D-二聚体单独或联合检测卵巢恶性肿瘤不同 FIGO 分期的准确性

Table 4 The diagnostic accuracy of CA125, D-dimer and combined use of CA125 and D-dimer for detecting malignant ovarian tumor patients with different FIGO stages

	I~II 期			III~IV 期		
	AUC	95%CI	P 值	AUC	95%CI	P 值
CA125	0.659	0.559~0.759	0.008	0.923	0.867~0.980	<0.001
D-二聚体	0.745	0.651~0.838	<0.001	0.930	0.885~0.974	<0.001
CA125+D-二聚体	0.232	0.149~0.315	<0.001	0.947	0.903~0.990	<0.001

中^[9-10]。由于 CA125 不具备器官和组织的特异性而且在卵巢恶性肿瘤的早期诊断中敏感性也不高^[11-12], 限制了 CA125 在临床工作中的应用。因此, 临床迫切需要寻找新的肿瘤标记物。血浆 D-二聚体浓度升高是体内高凝和继发性纤溶亢进的一种标志, 是纤维蛋白单体经活化因子 X III 交联后, 再经纤溶酶水解所产生的终末产物, 其分子量为 19 000^[13]。近年来随着对肿瘤的深入研究, 人们发现肿瘤细胞能分泌大量的凝血因子前体物质和纤维蛋白裂解激活因子, 而纤维蛋白裂解激活因子可以使纤溶酶原转化为纤溶酶, 随后纤溶酶在经过裂解交联纤维蛋白为 D-二聚体。同时有研究发现卵巢恶性肿瘤的发生往往伴随着患者体内高凝或纤溶亢进, 而作为体内高

凝或继发性纤溶亢进的标记物 D-二聚体可以作为恶性肿瘤的一种诊断标记物^[6,14]。以往也有研究证实 D-二聚体、CA125 联合检测可以应用于卵巢恶性肿瘤的鉴别诊断, 但并未深入研究其在不同类型及 FIGO 分期的区别。本研究比较了单独应用 CA125、D-二聚体及二者联合检测在卵巢恶性肿瘤鉴别诊断中的应用价值, 并给出 CA125、D-二聚体及二者联合检测卵巢恶性肿瘤的 ROC 曲线及其在不同卵巢恶性肿瘤 FIGO 分期中的 ROC 曲线。

本研究发现血清 CA125 和血浆 D-二聚体在卵巢恶性肿瘤中的浓度均明显高于卵巢良性肿瘤组和正常对照组, 因此血清 CA125 和血浆 D-二聚体均可作为卵巢恶性肿瘤的标记物。同时, 血浆 D-二聚

体在卵巢良性肿瘤组的表达水平与正常对照组之间无明显差异,表明血浆 D-二聚体只是在卵巢恶性肿瘤中才明显升高。所以,血浆 D-二聚体在卵巢恶性肿瘤早期诊断中的特异性更高。血浆 D-二聚体在 50 周岁及以上卵巢恶性肿瘤患者体内的浓度明显高于其他年龄的患者。因此,血浆 D-二聚体在卵巢恶性肿瘤老年患者中的应用价值更大。卵巢恶性肿瘤 III~IV 期患者血浆 D-二聚体明显高于 I~II 期患者,所以其在血浆中的浓度同时也可以作为卵巢恶性肿瘤发展的一项观测指标。同时在浆液性卵巢恶性肿瘤中,血浆 D-二聚体的浓度明显高于非浆液性卵巢恶性肿瘤患者。

ROC 曲线被用于评价诊断标记物的诊断价值,当 ROC 线下面积 0.9 时表示诊断的准确性较高,0.7~0.9 时诊断准确性一般,0.5~0.7 时诊断准确性较低。在本实验中,ROC 线下面积 CA125+D-二聚体(0.934)、D-二聚体(0.910)、CA125(0.843)。因此,联合检测 D-二聚体和 CA125 对卵巢恶性肿瘤的诊断准确率明显高于单独检测 D-二聚体或者 CA125。虽然联合检测血浆 D-二聚体和血清 CA125 时,敏感性有所降低但是其诊断的特异性明显升高。同时,根据 ROC 曲线我们可以得出血浆 D-二聚体和血清 CA125 应用于诊断卵巢恶性肿瘤时的截断值分别为 51.225 U/mL、0.385 mg/L。联合检测 D-二聚体和 CA125 在卵巢恶性肿瘤晚期患者中的检出率更高。同时,本研究发现联合检测 D-二聚体和 CA125 在浆液性卵巢恶性肿瘤中的应用价值与卵巢恶性肿瘤相比并无明显区别(具体数据未列出)。

综上所述,D-二聚体不仅可以联合 CA125 应用于卵巢恶性肿瘤的早期诊断,也可以作为卵巢恶性肿瘤发生发展的一个监测指标^[15]。但是近年来关于 D-二聚体应用于病情监测及治疗疗效评估方面的研究较少,结果尚存在争议。所以,D-二聚体在卵巢恶性肿瘤中的应用需要更进一步的研究。

[参考文献]

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*,2015,65(1):5-29

[2] Kil K, Chung JE, Pak HJ, et al. Usefulness of CA125 in the differential diagnosis of uterine adenomyosis and myoma[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2015,185:131-135

[3] Szecsi PB, Andersen MR, Bjorngaard BA, et al. Cancer antigen 125 after delivery in women with a normal preg-

nancy: a prospective cohort study [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*,2014,93(12):1295-1301

[4] Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, et al. Widely used types and clinical applications of D-Dimer assay[J]. *Lab Med*,2016,47(2):90-102

[5] Wang YE, Wang Z. Predictive value of plasma D-dimer levels in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*,2015,8:805-808

[6] Nagy Z, Horváth O, Kúdas J, et al. D-dimer as a potential prognostic marker [J]. *Pathol Oncol Res*,2012,18(3):669-674

[7] 刘润幸. 使用 SPSS 作多变量观察值的 ROC 曲线分析 [J]. *中国公共卫生*,2003,19(9):1151-1152

[8] Kottas M, Kuss O, Zap A. A modified Wald interval for the area under the ROC curve (AUC) in diagnostic case-control studies[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014,14:26

[9] Kim HS, Choi HY, Lee M, et al. Systemic inflammatory response markers and CA-125 levels in ovarian clear cell carcinoma:a two center cohort study [J]. *Cancer Res Treat*,2016,48(1):250-258

[10] Koh SC, Razvi K, Chan YH, et al. The association with age, human tissue kallikreins 6 and 10 and hemostatic markers for survival outcome from epithelial ovarian cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2011,284(1):183-190

[11] Nummela P, Leinonen H, Jarvinen P, et al. Expression of CEA, CA19-9, CA125, and EpCAM in pseudomyxoma peritonei[J]. *Hum Pathol*,2016,54:47-54

[12] Jafarpour-Sadegh F, Montazeri V, Adili A, et al. Effects of fresh yellow onion consumption on CEA,CA125 and hepatic enzymes in breast cancer patients:a double-blind randomized controlled clinical trial[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2015,16(17):7517-7522

[13] Zhu L, Liu B, Zhao Y, et al. High levels of D-dimer correlated with disease status and poor prognosis of inoperable metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab [J]. *J Cancer Res Ther*,2014,10(Suppl):246-251

[14] Alvarez Secord A, Sayer R, Snyder S, et al. The relationship between serum vascular endothelial growth factor,persistent disease,and survival at second-look laparotomy in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*,2004,94(1):74-79

[15] Liu P, Wang Y, Tong LN, et al. Elevated preoperative plasma D-dimer level is a useful predictor of chemoresistance and poor disease outcome for serous ovarian cancer patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2015,76(6):1163-1171